


NOVEL DRUGS FOR LIVER DISEASES**Patent number:** WO0230464**Publication date:** 2002-04-18**Inventor:** EGASHIRA KENSUKE (JP); TAKESHITA AKIRA (JP); KOYANAGI MASAMICHI (JP); NAKAMUTA MAKOTO (JP); NISHIDA KEN-ICHI (JP)**Applicant:** DAIICHI SEIYAKU CO (JP); EGASHIRA KENSUKE (JP); TAKESHITA AKIRA (JP); KOYANAGI MASAMICHI (JP); NAKAMUTA MAKOTO (JP); NISHIDA KEN ICHI (JP)**Classification:****- international:** **A61K38/19; A61P1/16; A61P43/00; A61K48/00; A61K38/19; A61P1/00; A61P43/00; A61K48/00; (IPC1-7): A61K45/00; A61K48/00; A61P1/16; A61P43/00****- european:** A61K38/19**Application number:** WO2001JP08552 20010928**Priority number(s):** JP20000310604 20001011**Also published as:** EP1325751 (A1)
 US7335647 (B2)
 US2005053603 (A1)
 CN1469756 (A)
 CA2425765 (A1)**Cited documents:** WO9638559
 JP2000239182
 JP11060502
 JP8119934
 JP9067399
more >>

Report a data error here

Abstract of WO0230464

Preventives and/or remedies for liver diseases containing as the active ingredient monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) function inhibitors. Administration of the MCP-1 function inhibitors exerts effects of preventing and/or treating liver diseases.

.....
Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002年4月18日 (18.04.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/30464 A1

(51) 国際特許分類: A61K 45/00, 48/00, A61P 43/00, 1/16

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/08552

(22) 国際出願日: 2001年9月28日 (28.09.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-310604
2000年10月11日 (11.10.2000) JP

(71) 出願人/米国を除く全ての指定国について: 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8234 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 Tokyo (JP).

(71) 出願人 および

(72) 発明者: 江頭健輔 (EGASHIRA, Kensuke) [JP/JP]; 〒814-0001 福岡県福岡市早良区百道浜3-5-2 101号 Fukuoka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人/米国についてののみ: 竹下 彰 (TAKESHITA, Akira) [JP/JP]; 〒816-0972 福岡県大野城市平野台2-19-15 Fukuoka (JP). 小柳雅弘 (KOY-ANAGI, Masamichi) [JP/JP]; 〒874-0023 大分県別府市上人ヶ浜2-55-1-1111 Oita (JP). 中牟田誠 (NAKAMUTA, Makoto) [JP/JP]; 〒815-0074 福岡県福岡市

南区寺塚2-19-1 Fukuoka (JP). 西田健一 (NISHIDA, Ken-ichi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西1-16-13 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 有賀三幸, et al. (ARUGA, Mitsuyuki et al.); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国/国内: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GL, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国/広域: ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーロパ特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL DRUGS FOR LIVER DISEASES

(54) 発明の名称: 新規肝疾患用薬

(57) Abstract: Preventives and/or remedies for liver diseases containing as the active ingredient monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) function inhibitors. Administration of the MCP-1 function inhibitors exerts effects of preventing and/or treating liver diseases.

(57) 要約:

単球遊走因子-1 (MCP-1) 機能阻害剤を有効成分とする肝疾患の予防及び/又は治療剤。

MCP-1 機能阻害剤を投与することにより、肝疾患の予防及び/又は治療に効果を奏する。

WO 02/30464 A1

明細書

新規肝疾患用薬

技術分野

本発明は、新規の肝疾患用薬および肝疾患の予防及び／又は治療方法に関する。

背景技術

ケモカインは、白血球やリンパ球に対して、遊走活性を有する一群の蛋白質である。ケモカインは、その構造から大きく4種類に分けられ、1番目と2番目のシステインが連続して配置されているものは、CCケモカインと称されている。

CCケモカインのひとつである単球遊走因子-1 (MCP-1) は、それ自身が蛋白として報告され、またほぼ同時期にcDNA配列も明らかになった (J. Exp. Med. 169, 1449-1459, 1989; J. Exp. Med. 169, 1485-1490, 1989; FEBS lett, 244, 487-493, 1989)。

MCP-1を認識する受容体はすでに同定され、またcDNAもクローニングされている (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 2752-2756, 1994; Biochem. Biophys. Res. Commun. 202, 1156-1162, 1994)。現在、CCケモカイン受容体として9種類の受容体が知られており、MCP-1受容体はCCR2と呼ばれている。

ロリンズらは、MCP-1蛋白のアミノ酸変異体を各種作成し、そのうちいくつかは細胞遊走活性が消失することを報告した (J. Bio. Chem. 269, 15918-15924, 1994)。これらの変異体のうち、N末端から数えて2から8番目のアミノ酸を欠失させた変異体7ND-MCP-1は、CCR2に対する結合能はあるが、細胞遊走を惹起しない、またはドミナントネガティブ (dominant negative) として野生型MCP-1とダイマーを形成し、MCP-1の機能を阻害した。また、ケモカインのN末端欠失が、ケモカインの対応する内在性単量体とのヘテロ2量体を形成することによるケモカイン受容体の相互作用の有力なドミナントネガ

ィブ阻害剤になり得、このものが血管形成術後の再狭窄、閥節リウマチ、炎症性腸疾患、多発性硬化症、肺線維症などの慢性肺炎等の炎症、自己免疫疾患等の治療に有効であることが知られている（特表平11-506005号公報）。

肝の線維化は、正常組織構造の破壊と繊維芽細胞の増殖、さらに細胞外マトリックスの蓄積が進行する病態であり、肝硬変はこれに続く疾患である。現在、これらの疾患に対しては、有効で安全な治療法が確立されていない。例えば、肝硬変に対して、種々の対症療法が行われてきたが、非代償性肝硬変に進行し、予後の改善は良くない。

本発明の目的は、肝線維化症や肝硬変等の肝疾患の新規な予防及び／又は治療剤、さらには新たな肝疾患の予防及び／又は治療方法を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは、7ND-MCP-1遺伝子を含む発現ベクター（pcDNA3）をモデル動物（ラット）の大腿部に筋肉注射し、ベクタープラスミドが導入された筋肉細胞で産生される7ND-MCP-1が肝線維化を抑制することを確認し、MCP-1機能阻害剤が肝疾患の予防及び／又は治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明はMCP-1機能阻害剤を有効成分とする肝疾患の予防及び／又は治療剤を提供するものである。

また、本発明は、MCP-1アンタゴニストまたはMCP-1ドミナントネガティブをコードする遺伝子を生体に投与することの特徴とする肝疾患の予防及び／又は治療方法を提供するものである。

また、本発明は、MCP-1機能阻害剤、及び薬学的に許容される担体を含有する肝疾患の予防及び／又は治療剤組成物を提供するものである。

また、本発明は、MCP-1機能阻害剤の、肝疾患の予防及び／又は治療剤製造のための使用を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明で用いるMCP-1機能阻害剤は、生体におけるMCP-1の機能を阻害できるものであれば特に限定されるものではない。具体的には、抗MCP-1抗体（ポリクローナルおよびモノクローナルを含む）、MCP-1アンタゴニスト（蛋白および非蛋白低分子化合物を含む）、MCP-1ドミナントネガティブ（蛋白および非蛋白低分子化合物を含む）、およびMCP-1機能を阻害するものが蛋白の場合は、それらをコードする遺伝子をも挙げることができる。これらの抗体、アンタゴニスト、ドミナントネガティブおよびこれらをコードする遺伝子はすでに種々のものが知られており、また公知の手法により得ることが可能なものを本発明においては何れでも用いることができる。

例えば、抗MCP-1抗体は、J. Immunology, 147, 2229-2233, 1991に記載の方法により得ることができ、MCP-1アンタゴニストおよびMCP-1ドミナントネガティブは、特表平11-506005号公報等で知られている。

本発明においては、蛋白としてのMCP-1機能阻害剤を生体へ投与するよりも、蛋白としてのMCP-1機能阻害剤をコードする遺伝子を導入する方が、遺伝子を生体（血）中で長く存在させることができるため好ましい。

本発明においては、MCP-1アンタゴニストまたはMCP-1ドミナントネガティブが好ましく、中でも7ND-MCP-1が好ましい。さらには、MCP-1アンタゴニストまたはMCP-1ドミナントネガティブをコードする遺伝子が好ましく、中でも7ND-MCP-1をコードする遺伝子が好ましい。7ND-MCP-1をコードする遺伝子としては、配列表の配列番号1に示される塩基配列を有するDNAが用いられる。このDNAは、それ自体公知の遺伝子工学的手法によって作成することができる。すなわち、配列表の配列番号2で示される野生型MCP-1をコードするDNAの塩基配列より、合成プライマーを用いたPCR法を用いて作成すればよい。

遺伝子を生体内で発現させるために用いる発現ベクターとしては、その機能を発揮するものであれば特に限定されるものではなく、例えばpCDNA3、pEF-BOS、pXT1などのプラスミドベクターやアデノウイルス、センダイウイルスなどのレトロウイルスベクターを挙げることができる。また、発現ベクタ

ーを構築する際にはプロモーターやエンハンサーを用いてもよく、プロモーターやエンハンサーは、宿主（生体）内で機能するものであれば特に限定されるものではない。プロモーターとしては、例えばSV40プロモーター、CMVプロモーター、HSV-TK、SR α 、RSVなどを挙げることができる。

また、遺伝子を宿主（生体）内で発現させるためには、リボソームも用いることができる。この場合、遺伝子はリボソームの内部、またはリボソームを構成する脂質二重膜の内部もしくは膜の外側に存在していてもよい。遺伝子を宿主（生体）内で発現させることが可能なリボソームの組成は、種々のものが知られている。

導入された7ND-MCP-1遺伝子より7ND-MCP-1蛋白が生産されていることの確認は、蛋白が血清中に存在するか否かをELISA法により検出すればよい。

本発明の肝疾患の予防及び／又は治療剤の有効成分であるMCP-1機能阻害剤のヒトを含む動物の生体への投与は、経口的又は、非経口的に行えばよい。なお、機能阻害剤が蛋白の場合は、非経口的に投与することが望ましい。非経口的投与の方法としては、注射によるものを挙げることができ、注射は直接患部（肝臓）に行ってもよいし、動脈、静脈、筋肉、皮膚、皮下等の肝臓以外の部位に行ってもよい。MCP-1機能阻害剤を注射するための製剤（剤形）としては、注射剤を挙げることができ、このものは公知の製剤化技術により製することができる。注射剤を製するに際しては、公知の製剤添加物を配合することができ、例えば、等張化剤、緩衝剤、保存剤、賦形剤、無痛化剤等を挙げることができる。

患者への投与量は、患者の症状、年齢、性別、体重等により適宜検討すればよいが、例えば、蛋白の場合は、0.1～1000mgを、遺伝子の場合は、0.01～100mgを、2～4週間に1回投与すればよい。

実施例

次に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではない。

(1) 7ND-MCP-1の構築と発現：

7ND-MCP-1をコードするベクタープラスミドは、MCP-1をコードするpCDNA3ベクタープラスミドを鋳型にして、組換えPCR法を用いて作成した。すべての変異は、両方向からのDNAシーケンス解析により確認した。得られた7ND-MCP-1をコードするPCR産物をpCDNA3ベクタープラスミドのマルチクローニング部位に組込んだ後、大腸菌にトランスフォームし、キアゲン社プラスミドギガキットを用いてプラスミドDNAを精製した。

(2) ジメチルニトロサミン誘発肝線維化症ラットに対する7ND-MCP-1の効果:

雄性Wister系ラットに1%ジメチルニトロサミン(100 μ l/100gラット体重)を、週3日間連日、計4週間腹腔内に投与し、肝線維化症モデルラットを作成した。変異型MCP-1遺伝子(7ND-MCP-1遺伝子)の投与3日前にラット右大腿筋に、0.25%塩酸ピバカイン(100 μ l/100gラット体重)を筋肉内に注射し、遺伝子導入効率を上げるための前処置を行った。

変異型MCP-1遺伝子(7ND-MCP-1遺伝子)は、ジメチルニトロサミン投与開始日に前処置部に筋肉内に注射(100 μ g DNA [μ g/ μ l]/100gラット体重)した。対照群にはベクターDNAを同量投与した。変異型MCP-1遺伝子(7ND-MCP-1遺伝子)はジメチルニトロサミン投与12日目にラット左大腿筋へ前述と同量を再投与した。なお、再投与の3日前(ジメチルニトロサミン投与12日目)にラット左大腿筋に前述の塩酸ピバカインの前処置を前述と同様に行った。対照群にもベクターDNAを同様に投与した。

28日後に肝臓を摘出し、肝重量、組織の線維化レベルおよび組織中のハイドロキシプロリン量を定量した。線維化レベルはマッソン・トリクロム染色により線維化部分を染色し評価した。組織中ハイドロキシプロリンはHPLC法により測定した。

その結果、対照群では肝重量が4.95 \pm 2.00gで線維化の程度は+++であったのに対し、変異型MCP-1遺伝子(7ND-MCP-1遺伝子)投与群では肝重量は、10.42 \pm 4.01gで(マン・ホイットニーの有意差検定にて、 $p<0.05$)、線維化の程度も+であり、明らかな肝線維化抑制効果が認めら

れた。

また組織中のハイドロキシプロリン量は、対照群が $186.75 \pm 130.78 \mu\text{mol/g}$ ラット肝重量であったのに対し、変異型MCP-1遺伝子（7ND-MCP-1遺伝子）遺伝子投与群では、 $28.2 \pm 9.12 \mu\text{mol/g}$ ラット肝重量であり（マン・ホイットニーの有意差検定にて、 $p < 0.05$ ）、変異型MCP-1遺伝子（7ND-MCP-1遺伝子）投与による肝組織中のハイドロキシプロリンの有意な低下作用が認められた。

産業上の利用可能性

実施例から明らかなように、MCP-1機能阻害剤は、肝線維化症や肝硬変等の肝疾患の予防及び／又は治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 単球遊走因子-1 (MCP-1) 機能阻害剤を有効成分とする肝疾患の予防及び/又は治療剤。
2. MCP-1 機能阻害剤が抗MCP-1 抗体、MCP-1 アンタゴニスト、MCP-1 ドミナントネガティブおよびそれらをコードする遺伝子から選ばれる1種または2種以上のものである予防及び/又は治療剤。
3. MCP-1 ドミナントネガティブをコードする遺伝子が配列表の配列番号1で表わされるものである請求項2記載の予防及び/又は治療剤。
4. MCP-1 ドミナントネガティブをコードする遺伝子を生体に投与することを特徴とする肝疾患の予防及び/又は治療方法。
5. 遺伝子が配列表の配列番号1で表わされるものである請求項4記載の肝疾患の予防及び/又は治療方法。
6. 遺伝子を生体の肝臓以外の部位に投与するものである請求項5記載の肝疾患の予防及び/又は治療方法。
7. 肝臓以外の部位が、筋肉である請求項6記載の肝疾患の予防及び/又は治療方法。
8. MCP-1 機能阻害剤、及び薬学的に許容される担体を含有する肝疾患の予防及び/又は治療剤組成物。
9. MCP-1 機能阻害剤の、肝疾患の予防及び/又は治療剤製造のための使用。

SEQUENCE LISTING

<110> EGASHIRA KENSUKE;DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD

<120> Novel hepatic disease agent

<130> DS0057

<150> JP 2000-310604

<151> 2000-10-11

<160> 2

<210> 1

<211> 279

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

atgaaagtct ctgccgccct tctgtgctg ctgctcatag cagccacctt cattcccca 60
gggetcgtc aggtcacctg ctgttataac ttcaccaata ggaagatctc agtcagagg 90
ctgcgagct atagaagaat caccagcagc aagtgtcca aagaagctgt gatcttcaag 120
accattgtgg ccaaggagat ctgtgctgac cccaagcaga agtgggttca ggattccatg 180
gaccacctgg acaagcaaac ccaaactcgg aagacttga 279

<210> 2

<211> 300

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<301> Yoshimura, T., Yuhki, N., Moore, S.K., Appella, E., Lerman, M.I., Leonard, E.J.

<302> Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): full length DNA cloning, expression in mitogen-stimulated blood mononuclear leukocytes, and sequence similarity to mouse competence gene JE.

<303> FEBS Letters

<304> 244

<305> 2

<306> 487-493

<307> 1989-02

<400> 2

```
atgaaagtct ctgccgccct tctgtgcctg ctgtcatag cagccacctt cattcccaa 60
gggtctgctc agccagatgc aatcaatgcc ccagtcacct gctgttataa ctaccacaa 120
aggaagatct cagtgcagag gctcgcgagc tatagaagaa tcaccagcag caagtgtccc 180
aaagaagctg tgattctcaa gaccattgtg gccaaaggaga tctgtgctga cccaagcag 240
aagtgggttc aggattccat ggaccacctg gacaagcaaa cccaaactcc gaagacttga 300
```

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08552

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int.Cl. ⁷ A61K45/00, A61K48/00, A61P43/00, 1/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int.Cl. ⁷ A61K45/00, A61K48/00, A61P43/00, 1/16		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Jitsuyo Shinan Koho 1940-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CAPLUS (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), JTCST (JOIS), Genbank/EMBL/DBJ/GenSeq		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Czaja M. J. et. al., Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) expression occurs in toxic rat liver injury and human liver disease., JOURNAL OF LEUKOCYTE BIOLOGY, 1994, Vol.55, No.1, pp.120-126, whole document, especially, p.124	1, 8, 9 2, 3
X Y	Marra F. et. al., Monocyte chemotactic protein-1 as a chemoattractant for human hepatic stellate cells., HEPATOLOGY, Vol.29, No.1, pp.140-148, whole document, especially DISCUSSION	1, 8, 9 2, 3
X Y	Marra F. et. al., Increased expression of monocyte chemotactic protein-1 during active hepatic fibrogenesis: correlation with monocyte infiltration., AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY, 1998, Vol.152, No.2, pp.423-430, whole document	1, 8, 9 2, 3
Y	WO 96/38559 A1 (DANA FARBER CANCER INST. INC.), 05 December, 1996 (05.12.96), whole document & US 5705360 A & EP 828833 A1 & JP 11-506005 A	1-3, 8, 9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* "A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X"
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 12 December, 2001 (12.12.01)		Date of mailing of the international search report 25 December, 2001 (25.12.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08552

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2000-239182 A (Mitsubishi Chemical Corporation), 05 September, 2000 (05.09.00), Full text; especially, Claims, Par. No. [0004] (Family: none)	1, 8, 9
Y	JP 11-60502 A (Teijin Limited), 02 March, 1999 (02.03.99), Full text (Family: none)	1, 2, 8, 9
Y	JP 8-119934 A (Teijin Limited), 14 May, 1996 (14.05.96), Full text (Family: none)	1, 2, 8, 9
Y	JP 9-67399 A (Mitsui Toatsu Chemicals Inc.), 11 March, 1997 (11.03.97), Full text (Family: none)	1, 2, 8, 9
Y	WO 98/6703 A1 (WARNER LAMBERT CO.), 19 February, 1998 (19.02.98), whole document & EP 927167 A1 & JP 2000-516611 A & US 6184235 A	1, 2, 8, 9
Y	WO 99/7678 A1 (ZENNECA LTD.), 18 February, 1999 (18.02.99), whole document & EP 1001935 A1 & US 6288103 A & JP 2001-512716 A	1, 2, 8, 9
Y	WO 95/13295 A1 (DANA FARBER CANCER INST. INC.), 18 May, 1995 (18.05.95), whole document & EP 725794 A1 & JP 9-505053 A	1, 2, 8, 9
Y	WO 96/23068 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 01 August, 1996 (01.08.96), whole document & EP 805859 A1 & JP 10-513046 A & US 6150132 A	1, 2, 8, 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08552

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4-7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 4 to 7 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Claims 1, 2, 8 and 9 relate to preventives and/or remedies for liver diseases containing as the active ingredient compounds defined by desired properties, i.e., "monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) function inhibitors", "MCP-1 antagonists" and "MCP-1 dominant negatives and genes encoding the same". Although it seems that any compounds having these properties fall within the scopes of claims 1, 2, 8 and 9, it is recognized that only small part of the claimed compounds are exclusively supported by the description under the provision of Article 6 of the PCT and disclosed therein under the provision of Article 5 of the PCT.

Even though the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, it cannot be recognized that the scope of compounds corresponding to "monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) function inhibitors", "MCP-1 antagonists" and "MCP-1 dominant negatives and genes encoding the same" could be specified. Thus, the above claims also fail to satisfy the requirement of clearness as defined in Article 6 of the PCT.

Therefore, the search has been practiced mainly on the relationship between the MCP-1 function inhibition and liver diseases and preventives and/or remedies for liver diseases containing specific components cited in the description as the active ingredient.

On the other hand, claim 3 has been completely searched.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, A61K48/00, A61P43/00, 1/16

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, A61K48/00, A61P43/00, 1/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1940-1992年
 日本国公開実用新案公報 1971-1992年
 日本国登録実用新案公報 1994-1996年
 日本国実用新案登録公報 1996-2001年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)、BIOSIS (STN)、MEDLINE (STN)、EMBASE (STN)、JICST (JOIS)、Genbank/EMBL/DBJ/GeneSeq

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	Czaja M. J. et. al., Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) expression occurs in toxic rat liver injury and human liver disease., JOURNAL OF LEUKOCYTE BIOLOGY, 1994, Vol. 55, No. 1, P. 120-126, whole document, especially p. 124	1, 8, 9 2, 3
X Y	Marra F. et. al., Monocyte chemotactic protein-1 as a chemoattractant for human hepatic stellate cells., HEPATOLOGY, Vol. 129, No. 1, P. 140-148, whole document, especially DISCUSSION	1, 8, 9 2, 3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日以前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 12. 01

国際調査報告の発送日

25. 12. 01

国際調査機関の名称及びびて先

日本国特許庁 (ISA/JPT)
 郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4C 9051

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	Marra F. et. al., Increased expression of monocyte chemotactic protein-1 during active hepatic fibrogenesis: correlation with monocyte infiltration., AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY, 1993, Vol.152, No.2, P.423-430, whole document	1, 8, 9 2, 3
Y	WO 96/38559 A1 (DANA FARBER CANCER INST. INC.) 5. Dec. 1996 (05. 12. 96) whole document & US 5705360 A & EP 828833 A1 & JP 11-506005 A	1-3, 8, 9
X	JP 2000-239182 A (三菱化学株式会社) 5. 9月. 2000 (05. 09. 00) 全文、とりわけ【特許請求の範囲】、【0004】 (ファミリーなし)	1, 8, 9
Y	JP 11-60502 A (帝人株式会社) 2. 3月. 1999 (02. 03. 99) 全文 (ファミリーなし)	1, 2, 8, 9
Y	JP 8-119934 A (帝人株式会社) 14. 5月. 1996 (14. 05. 96) 全文 (ファミリーなし)	1, 2, 8, 9
Y	JP 9-67399 A (三井東圧化学株式会社) 11. 3月. 1997 (11. 03. 97) 全文 (ファミリーなし)	1, 2, 8, 9
Y	WO 98/6703 A1 (WARNER LAMBERT CO.) 19. Feb. 1998 (19. 02. 98) whole document & EP 927167 A1 & JP 2000-516611 A & US 6184235 A	1, 2, 8, 9
Y	WO 99/7678 A1 (ZENECA LTD.) 18. Feb. 1999 (18. 02. 99) whole document & EP 1001935 A1 & US 6288103 A & JP 2001-512716 A	1, 2, 8, 9
Y	WO 95/13295 A1 (DANA FARBER CANCER INST. INC.) 18. May. 1995 (18. 05. 95) whole document & EP 725794 A1 & JP 9-505053 A	1, 2, 8, 9
Y	WO 96/23068 A1 (GLAXO GROUP LTD.) 1. Aug. 1996 (01. 08. 96) whole document & EP 805859 A1 & JP 10-513046 A & US 6150132 A	1, 2, 8, 9

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 4-7 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、

請求の範囲 4-7 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第17条(2)(a)(i) 及びPCT 規則39.1 (iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲 1、2、8 及び 9 は、「単球遊走因子-1 (MCP-1) 機能阻害剤」、「MCP-1 アンタゴニスト」、「MCP-1 ドミナントネガティブ及びそれらをコードする遺伝子」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする肝疾患の予防及び又は治療剤に関するものである。そして、請求の範囲 1、2、8 及び 9 は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 5 条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎないものと認められる。

また、「MCP-1 機能阻害剤」、「MCP-1 アンタゴニスト」、「MCP-1 ドミナントネガティブ及びそれらをコードする遺伝子」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、上記請求の範囲は、PCT 6 条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、MCP-1 機能阻害と肝疾患との関係について、及び、明細書に具体的に記載されている特定の成分を有効成分とする肝疾患の予防及び又は治療剤を中心に行った。

また、請求の範囲 3 については、完全な調査を行った。